

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-210092

(43)Date of publication of application : 18.09.1986

(51)Int.Cl.

C07F 9/58

(21)Application number : 60-050796

(71)Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 14.03.1985

(72)Inventor : KAMIKAWAJI MASUAKI

SETO KIYOTOMO

SAKOTA RYOZO

TANAKA SAKUYA

(54) DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONIC ACID DIAMIDE DERIVATIVE

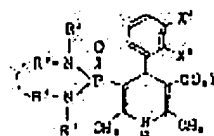
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [X1 and X2 are H, nitro, halogen, or trifluoromethyl; Y is 1W4C alkyl or group of formula II or formula III; R1 and R2 are 1W4C alkyl; R3 and R4 are same as R1 and R2, or together form (1W4C alkyl-substituted) ethylene or propylene] and its salt.

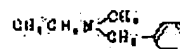
EXAMPLE: N, N, N', N'-tetraethyl-3-(2-(N-benzyl-N-methylamino)-ethoxycarbonyl) 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridine-5-phosphonic acid diamide.

USE: Vasodilator and hypotensor.

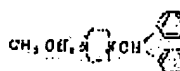
PREPARATION: The compound of formula IV is made to react with the compound of formula V.



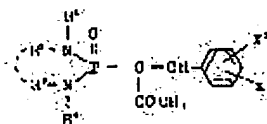
I



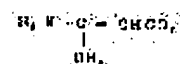
II



III



IV



V

⑤Int.Cl.⁴

C 07 F 9/58

識別記号

庁内整理番号

7009-4H

④公開 昭和61年(1986)9月18日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全7頁)

⑥発明の名称 ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸ジアミド誘導体

⑦特 願 昭60-50796

⑧出 願 昭60(1985)3月14日

⑨発 明 者 上 川 路 益 晶 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑩発 明 者 瀬 戸 淨 智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑪発 明 者 迫 田 良 三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑫発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

⑬出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

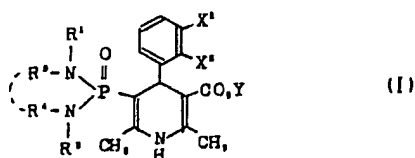
明 細 書

1. 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸ジアミド誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(I) 式中、 X^1 , X^2 は、お互いに同一もしくは相異なって、水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基を意味し；

Y は炭素数1～4の低級アルキル基、

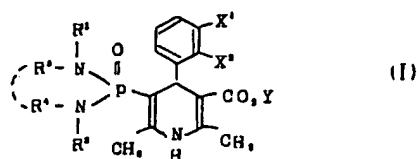
CH_3OH , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ を意味し；

R^1 , R^2 はお互いに同一もしくは相異なり、炭素数1～4のアルキル基を意味し；

R^1 , R^2 は、 R^1 , R^2 と同じ意味か、または互いに

結合して、無置換の、または炭素数1～4のアルキル基によって置換されたエチレン基あるいはプロピレン基を意味する。Iで表わされる化合物および塩形成能のある一般式(I)で表わされる化合物の薬理学的に許容される塩。

(2) 一般式 (I)



(I) 式中、 X^1 , X^2 は、お互いに同一もしくは相異なって、水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基を意味し；

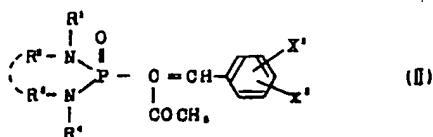
Y は炭素数1～4の低級アルキル基、

CH_3OH , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ を意味し；

R^1 , R^2 はお互いに同一もしくは相異なり、炭素数1～4のアルキル基を意味し；

R^1, R^2 は R^1, R^2 と同じ意味か、または互いに結合して、無置換の、または炭素数1~4のアルキル基によって置換されたエチレン基あるいはプロピレン基を意味する。)で表わされる化合物または塩形成能のある一般式(I)で表わされる化合物の薬理的に許容される塩を含有することを特徴とする血管拡張剤。

(3) 一般式(II)



(式中、 X^1, X^2 は、お互いに同一もしくは相異って、水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基を意味し；

R^1, R^2 はお互いに同一もしくは相異なり炭素数1~4のアルキル基を意味し；

R^1, R^2 は R^1, R^2 と同じ意味か、または互いに結合して、無置換の、または炭素数1~4のアルキル基によって置換されたエチレン基あ

りによる降圧作用を有する1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸ジアミドその製造法およびその降圧剤に関する。

(従来の技術)

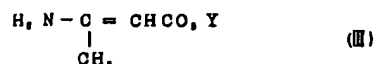
1,4-ジヒドロピリジン類は、カルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、冠疾患、脳疾患、高血圧症および不整脈の治療に使用できることが知られている(A. Fleckenstein, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149~166 (1977) 参照)。しかし、既存薬または開発中の1,4-ジヒドロピリジン類は3,5位がカルボン酸エステル基によって置換されたものが大部分である。

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体については、特開昭59-161392号に、ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸ジエステル類の記載があるが、ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸ジアミド類の例は見出されていない。

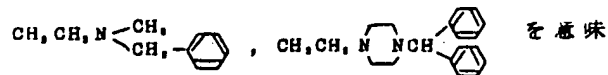
(本発明化合物の作用)

本発明者は5位のホスホン酸ジエステルを全

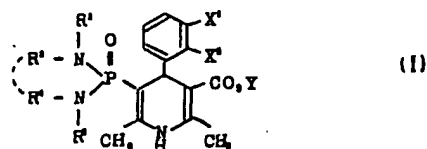
るいはプロピレン基を意味する。)で表わされる化合物に一般式(III)



(式中、 Y は炭素数1~4の低アルキル基、



を意味する。)で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式(I)



(式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2$ および Y は上述の一般式(II)と(III)の説明と同意味である。)で示される化合物の製法。

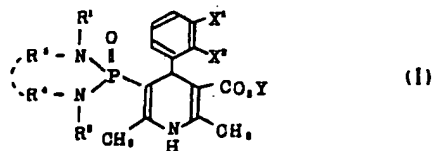
3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

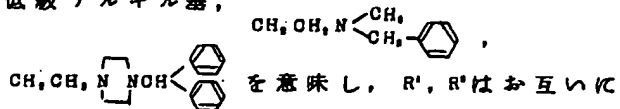
本発明は、新しいタイプのカルシウム拮抗作

用新規なホスホン酸ジアミドに変換して薬理活性を試験したところ、強いカルシウム拮抗作用と強い降圧作用を有したまま毒性が低減できることを見出した。

本発明は、一般式(I)

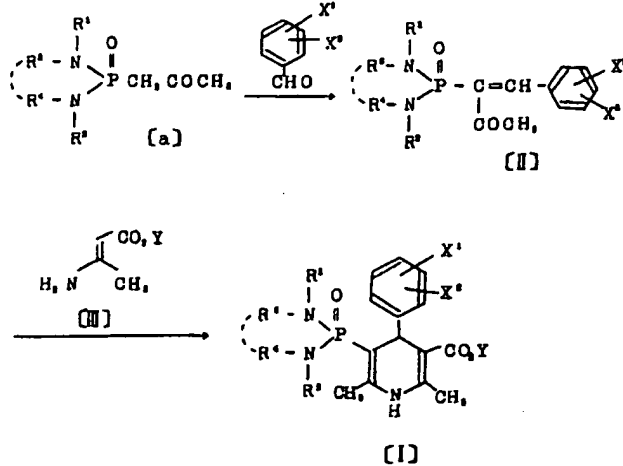


(式中、 X^1, X^2 はお互いに同一もしくは相異って水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基を意味し、 Y は炭素数1~4の低級アルキル基、



を意味し、 R^1, R^2 はお互いに同一もしくは相異なり、炭素数1~4のアルキル基を意味し、 R^3, R^4 は R^1, R^2 と同じ意味か、または互いに結合して無置換の、または炭素数1~4のアルキル基によって置換されたエチレン

〔スキーム 3〕



(スキーム-3中の $X^1, X^2, Y, R^1, R^2, R^3$ および R^4 は一般式(I)の説明と同意味である。)

本発明は、上述のようにスキーム-3によって示されるように一般式(II)によって示される化合物に、一般式(III)で示される化合物を不活性溶媒中反応させることを特徴とする一般式(I)の製造法にも関する。

原料化合物(II)は既知の技術を応用することにより

好ましくは20時間～50時間加熱することによって行なわれる。

本発明化合物は、上述のようにカルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、哺乳動物の冠疾患、脳疾患、高血圧症の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能な希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組

によってアセトニルホスホン酸ジアミドとベンズアルデヒド類との反応から得ることができ、原料化合物(II)は対応するカルボニル化合物とアンモニアとの反応で容易に得られる。原料化合物(II)は対応するカルボニル化合物とアンモニアを混合することで反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THFなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM, DMF, N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMF, DMSO, やスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルや²ピテロラクトンなどのエステル系溶媒の他にピリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温～200℃の間、好ましくは60～140℃の間で、1時間～100時間、

成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。

また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当たり活性成分0.0001～10mg、好ましくは0.0005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当たり活性成分0.001～100mgである。また、膣、直腸等内に坐薬の形で投与する場合の1日当りの投薬量は、体重1kg当たり活性成分0.001～200mg、好ましくは0.005～100mgである。吸入剤の活性成分の含有量は

α 1 ~ 10 % 好ましくは α 1 ~ 2 % である。

これら 1 日当りの投薬量を必要に応じて、1 日
 当り 2 回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法
 で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配
 合することができる。

(実施例、試験例、製剤例)

以下に本発明を実施例、試験例および製剤例
 によりさらに具体的に説明するが、本発明の範
 囲はこれらに制限されるものではない。

実施例 1

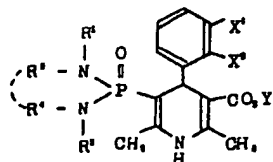
N, N, N', N' - テトラエチル - 3 - (2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) - エトキシ
 カルボニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチ
 ル - 4 - (3 - ニトロフェニル) - ピリジン -
 5 - ホスホン酸ジアミドの合成

N, N, N', N' - テトラエチル - α - アセチル -
 (3 - ニトロステリル) - ホスホン酸ジアミド
 1 1 と 2 - アミノクロトン酸 2 - (N - ベ
 ンジル - N - メチルアミノ) エチルエステル

α 9 をトルエン 20 ml に溶解し 130 時間蒸
 流した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸
 エチル, Rf 値 α 6) に処して表記化合物を得
 た。

以下同様な方法で実施例 2 ~ 14 の化合物を
 得た。得られた化合物の物性を表 1 に、スベク
 トルデータを表 2 に示した。

表 1 実施例 1 ~ 14 の構造と物性



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	X ²	Y	収 率	性 状	融 点
1	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	NO ₂	H	CH ₃ CH ₃ N< CH ₃ CH ₃	37%	黄色結晶	148~149℃
2	'	'	'	'	Cl	'	'	35%	黄色油状物	-
3	CH ₃	CH ₃	-CH ₃ CH ₃ -		NO ₂	'	'	61%	黄色結晶	152℃
4	'	'	'		Cl	'	'	66%	黄色結晶	147~148℃
5	'	'	'		Cl	Cl	'	18%	黄色結晶	237℃
6	'	'	'		H	Cl	'	26%	黄色結晶	153~154℃
7	'	'	'		'	'	CH ₃ CH ₃ N< CH ₃ CH ₃	24%	黄色結晶	176~177℃
8	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	-CH ₃ CH ₃ -		NO ₂	H	CH ₃ CH ₃ N< CH ₃ CH ₃	71%	黄色結晶	141~142℃
9	'	'	'		Cl	H	'	54%	黄色結晶	102~104℃
10	'	'	'		Cl	Cl	'	43%	黄色結晶	143~144℃
11	'	'	'		H	Cl	'	45%	黄色油状物	-
12	'	'	'		H	Cl	CH ₃ CH ₃ N< CH ₃ CH ₃	43%	黄色油状物	-
13	'	'	'		'	'	CH ₃	29%	黄色結晶	217℃
14	CH ₃	CH ₃	'	'	'	'	'	25%	黄色結晶	242~243℃

表 2

実施例 番 号	NMRスペクトルδ値 (CDCl ₃ 中)	マススペクトル m/e 強度比
1	8.20~7.10 (5H, m), 7.24 (5H, s), 4.82 (1H, d, J=11Hz), 4.23 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 3.20~2.50 (10H, m), 2.39 (3H, d, J=2Hz), 2.29 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.03 (6H, t, J=7Hz), 0.89 (6H, t, J=7Hz)	148 (100) 376 (15) 465 (15) 594 (66) 611 (20)
2	7.50~6.90 (5H, m), 7.28 (5H, s), 4.68 (1H, d, J=12Hz), 4.24 (2H, t, J=6Hz), 3.53 (2H, s), 3.30~2.50 (10H, m), 2.50 ~2.20 (9H, m), 1.40~0.70 (12H, m)	148 (100) 262 (13) 379 (30) 454 (25) 600 (26)
3	8.15~7.00 (5H, m), 7.24 (5H, s), 4.45 (1H, d, J=12Hz), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 3.50~2.15 (10H, m), 1.85 (3H, d, J=10Hz)	147 (100) 389 (20) 407 (8) 536 (25) 553 (8)
4	7.55~6.95 (5H, m), 7.25 (5H, s), 4.30 (1H, d, J=12Hz), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 3.52 (2H, s), 3.50~2.85 (4H, m), 2.69 (2H, t, J=6Hz), 2.50 (3H, d, J=10Hz), 2.45 (3H, d, J=2Hz), 2.29 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.85 (3H, d, J=10Hz)	147 (100) 284 (24) 394 (26) 396 (26) 542 (15)

5	7.45~6.75 (4H, m), 7.20 (5H, s), 4.82 (1H, d, J=11Hz), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 3.47 (2H, s), 3.50~2.90 (4H, m), 2.64 (2H, t, J=6Hz), 2.52 (3H, d, J=10Hz), 2.45 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.78 (3H, d, J=10Hz)	148 (100) 394 (35) 428 (65) 576 (15)
6	7.60~6.75 (5H, m), 7.26 (5H, s), 4.78 (1H, d, J=11Hz), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 3.50~2.90 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=6Hz), 2.54 (3H, d, J=10Hz), 2.47 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.77 (3H, d, J=10Hz)	148 (100) 284 (26) 394 (49) 542 (13)
7	7.60~6.95 (5H, m), 4.75 (1H, d, J=11 Hz), 4.20 (1H, s), 4.30~4.05 (2H, m), 3.40~2.20 (14H, m), 2.52 (3H, d, J=10 Hz), 2.25 (3H, s), 1.76 (3H, d, J=10Hz)	167 (100) 378 (99) 396 (58) 673 (22)
8	8.15~7.00 (5H, m), 7.22 (5H, s), 4.58 (1H, d, J=12Hz), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 3.51 (2H, s), 3.50~2.40 (10H, m), 2.47 (3H, d, J=2Hz), 2.50 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.09 (3H, t, J=7Hz), 0.62 (3H, t, J=7Hz)	147 (100) 312 (6) 417 (20) 564 (29) 581 (9)
9	7.45~6.95 (5H, m), 7.27 (5H, s), 4.43 (1H, d, J=11Hz), 4.22 (2H, t, J=6Hz), 3.54 (2H, s), 3.50~2.58 (10H, m), 2.46 (3H, d, J=2Hz), 2.30 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.09 (3H, t, J=7Hz), 0.68 (3H, t, J=7Hz)	148 (100) 312 (25) 422 (29) 570 (15)

10	7.55~6.90 (4H, m), 7.20 (5H, s), 4.91 (1H, d, J=12Hz), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 3.49 (2H, s), 3.60~2.60 (10H, m), 2.45 (3H, d, J=2Hz), 2.25 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.10 (3H, t, J=7Hz), 0.62 (3H, t, J=7Hz)	148 (100) 312 (24) 456 (50) 604 (15)
11	7.55~7.00 (5H, m), 7.27 (5H, s), 4.95 (1H, d, J=12Hz), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 3.60~2.60 (10H, m), 2.46 (3H, d, J=2Hz), 2.27 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.10 (3H, t, J=7Hz), 0.61 (3H, t, J=7Hz)	154 (100) 312 (6) 422 (16) 570 (3)
12	7.66~6.90 (5H, m), 4.86 (1H, d, J=11 Hz), 4.22 (1H, s), 4.36~4.00 (2H, m), 3.50~2.04 (21H, m), 2.26 (3H, m), 1.11 (3H, t, J=7Hz), 0.60 (3H, t, J=7Hz)	167 (100) 278 (48) 406 (71) 701 (19)
13	7.68~6.93 (5H, m), 4.89 (1H, d, J=11Hz), 3.65 (3H, s), 3.63~2.63 (8H, m), 2.48 (3H, d, J=2Hz), 2.28 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7Hz), 0.62 (3H, t, J=7Hz)	161 (15) 526 (100) 402 (51) 437 (26)
14	7.55~6.80 (5H, m), 4.77 (1H, d, J=11Hz), 3.64 (3H, s), 3.55~2.80 (14H, m), 2.56 (3H, d, J=10Hz), 2.44 (3H, d, J=2Hz), 2.27 (3H, s), 1.76 (3H, d, J=10Hz)	298 (100) 374 (49) 594 (24) 409 (21)

製剤例 1 : 錠 剤

成 分 (1000錠)

実施例 1 の化合物の塩酸塩 50 (g)

乳 糖 1900

コーンスターチ 750

微結晶セルロース 250

メチルセルロース 50

ステアリン酸マグネシウム 20

3000

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

製剤例 2 : カプセル剤

成 分 (1000錠)

実施例 1 の化合物の塩酸塩 5 (g)

コーンスターチ 145

微結晶セルロース 145

ステアリン酸マグネシウム 5

300

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は500mgである。

製剤例3：シロップ剤

成分(2%液)

実施例1の化合物の塩酸塩 2.0 (g)

白 糖 50.0

グリセリン 5.0

香 味 剤 0.1

96%エタノール 10.0

p-オキシ安息香酸メチル 0.03

蒸 留 水 全量100.0gにする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

製剤例4：散 剤

実施例1の化合物の塩酸塩 1.0 (g)

乳 糖	88.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0
	100.0

上記の成分分量を計り、V型混合機に入れ均一に混合した。

特許出願人 日産化学工業株式会社